

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Combogesic 10 mg/ml + 3 mg/ml soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml contiene 10 mg di paracetamolo e ibuprofene sodio diidrato corrispondente a 3 mg di ibuprofene.

Eccipiente con effetti noti:

Sodio 35 mg per 100 ml (0.35 mg/ml).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione chiara, incolore, priva di particelle visibili, con un pH di 6,3-7,3 e un'osmolalità di 285-320 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Combogesic è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico a breve termine del dolore moderato acuto, quando una via di somministrazione endovenosa è considerata clinicamente necessaria e/o quando altre vie di somministrazione non sono possibili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per somministrazione endovenosa e solo per uso a breve termine per un massimo di due giorni. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati utilizzando la dose efficace più bassa per la durata più breve necessaria a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Adulti (peso >50 kg)

Somministrare una fiala (100 ml) di Combogesic come infusione di 15 minuti ogni 6 ore, se necessario. Non superare una dose giornaliera totale di quattro fiale (400 ml), che equivale a 4000 mg (4 g) di paracetamolo e 1200 mg di ibuprofene.

Adulti (peso ≤50 kg)

Gli adulti che pesano 50 kg o meno devono essere dosati in base al loro peso, ad un dosaggio di 1,5 ml/kg, come infusione di 15 minuti ogni 6 ore, se necessario. Questo equivale ad una dose singola massima di 75 ml (scartare il farmaco rimanente nella fiala), e una dose giornaliera totale di 3000 mg (3 g) di paracetamolo e 900 mg di ibuprofene.

Popolazione pediatrica

Combogesic è controindicato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.3).

Popolazioni particolari

Anziani

La selezione della dose per un paziente anziano deve essere determinata con cautela, iniziando di solito dall'estremità bassa dell'intervallo di dosaggio, che riflette la frequenza maggiore di diminuzione della funzione epatica, renale o cardiaca, e di malattie concomitanti o altre terapie farmacologiche.

Gli anziani sono a maggior rischio di gravi conseguenze di reazioni avverse. Se un FANS è considerato necessario, la dose efficace più bassa dovrebbe essere usata per la durata più breve possibile. Il trattamento dovrebbe essere rivisto a intervalli regolari e interrotto se non si osserva alcun beneficio o se si verifica un'intolleranza. Il paziente deve essere monitorato regolarmente per il sanguinamento gastrointestinale durante la terapia con FANS.

Compromissione renale

Si deve prestare attenzione al dosaggio di ibuprofene nei pazienti con insufficienza renale. Questo medicinale è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3).

Il dosaggio deve essere valutato individualmente. La dose iniziale dovrebbe essere ridotta nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. La dose deve essere mantenuta più bassa possibile e deve essere usata per la durata più breve possibile necessaria per controllare i sintomi. La funzione renale deve essere monitorata (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

L'uso di paracetamolo a dosi superiori a quelle raccomandate può portare a epatotossicità e persino a insufficienza epatica e morte. Nei pazienti con ulteriori fattori di rischio per l'epatotossicità, come insufficienza epatocellulare, alcolismo cronico, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione nel fegato), o disidratazione, una dose giornaliera totale di 3000 mg (3 g) di paracetamolo non dovrebbe essere superata.

Questo medicinale è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3). Un paziente con sintomi e/o segni che suggeriscono una disfunzione epatica, o con valori anormali dei test epatici, deve essere valutato per l'evidenza dello sviluppo di una reazione epatica più grave durante la terapia con ibuprofene e Combogesic deve essere interrotto. Se si sviluppano segni e sintomi clinici coerenti con una malattia epatica o se si verificano manifestazioni sistemiche (ad es. eosinofilia, rash, ecc.), Combogesic deve essere interrotto.

Modo di somministrazione

Combogesic deve essere somministrato come infusione endovenosa di 15 minuti.

Per rimuovere la soluzione, utilizzare un ago da 0,8 mm (ago calibro da 21) e perforare verticalmente il tappo nel punto specificamente indicato.

Nei pazienti di peso inferiore a 50 kg per i quali non è necessaria una fiala intera (100 ml), deve essere infusa la quantità corretta e la soluzione rimanente deve essere eliminata (vedere anche paragrafo 6.6).

Come per tutte le soluzioni per infusione confezionate in fiale di vetro, va ricordato che è necessario uno stretto monitoraggio soprattutto alla fine dell'infusione, indipendentemente dalla via di

somministrazione. Il monitoraggio alla fine dell'infusione è necessario in particolare per l'infusione per via centrale, al fine di evitare una 'embolia gassosa.

4.3 Controindicazioni

Questo prodotto è controindicato per l'uso:

- in pazienti con ipersensibilità nota a paracetamolo, ibuprofene, altri FANS o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- in pazienti con insufficienza cardiaca grave (Classe IV NYHA);
- in pazienti con alcolismo attivo, poiché l'ingestione cronica di alcol in eccesso può predisporre i pazienti ad epatotossicità (per la presenza di paracetamolo);
- in pazienti che hanno manifestato asma, orticaria o reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o altri FANS;
- in pazienti con un'anamnesi di sanguinamento gastrointestinale o di perforazione legata a una precedente terapia con FANS;
- in pazienti con ulcerazione/emorragia peptica attiva o con un'anamnesi di ulcerazione/emorragia ricorrente (due o più episodi distinti di ulcerazione o sanguinamento accertati);
- in pazienti con grave insufficienza epatica o grave insufficienza renale (vedere sezione 4.4.);
- in pazienti con emorragie cerebrovascolari o altre emorragie attive;
- in pazienti con disturbi della coagulazione del sangue e condizioni che comportano una maggiore tendenza al sanguinamento;
- in pazienti con grave disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi);
- durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere sezione 4.6);
- in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati usando la dose efficace più bassa per la durata più breve necessaria a controllare i sintomi. Questo medicinale è per uso a breve termine e non è raccomandato per l'uso oltre i 2 giorni.

L'uso di Combogesic in concomitanza con FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, deve essere evitato.

Per evitare il rischio di sovradosaggio,

- controllare che altri medicinali non contengano paracetamolo,
- osservare le massime dosi raccomandate (vedere sezione 4.2).

Eventi trombotici cardiovascolari

Gli studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, in particolare ad una dose elevata (2400 mg/giorno) può essere associato ad un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). Nel complesso, gli studi epidemiologici non suggeriscono che l'ibuprofene a basso dosaggio (per esempio 1200 mg/giorno) sia associato a un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-III), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene solo dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (2400 mg/giorno).

Occorre inoltre prestare attenzione prima di iniziare il trattamento a lungo termine di pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito e fumo), in particolare se sono richieste alte dosi di ibuprofene (2400 mg/die).

Compromissione epatica

L'uso di paracetamolo a dosi superiori a quelle raccomandate può portare a epatotossicità e persino a insufficienza epatica e morte. Inoltre, i pazienti con funzionalità epatica compromessa o una storia di malattia epatica, e che sono in terapia a lungo termine con ibuprofene o paracetamolo, devono avere la funzione epatica monitorata a intervalli regolari, poiché è stato riportato che l'ibuprofene ha un effetto minore e transitorio sugli enzimi epatici. Si raccomanda la riduzione della dose nei pazienti che mostrano segni di peggioramento della funzione epatica. Il trattamento deve essere interrotto in quei pazienti che sviluppano una grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Gravi reazioni epatiche, inclusi ittero e casi di epatite fatale, sebbene rari, sono stati riportati con ibuprofene come con altri FANS. Se i test epatici anormali persistono o peggiorano, o se si sviluppano segni e sintomi clinici coerenti con una malattia epatica, o se si verificano manifestazioni sistemiche (ad esempio eosinofilia, eruzione cutanea, ecc.), l'ibuprofene deve essere interrotto. Entrambi i farmaci attivi sono stati segnalati per causare epatotossicità e persino insufficienza epatica, specialmente il paracetamolo.

Compromissione renale

Il paracetamolo può essere usato in pazienti con malattia renale cronica senza aggiustamento del dosaggio. Il rischio di tossicità del paracetamolo nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave è minimo. Tuttavia, per il componente ibuprofene di questo prodotto, si deve usare cautela quando si inizia il trattamento con ibuprofene in pazienti con disidratazione. I due principali metaboliti dell'ibuprofene sono escreti principalmente nelle urine e la compromissione della funzione renale può provocare il loro accumulo. Il significato di questo è sconosciuto. I FANS sono stati segnalati per causare nefrotossicità in varie forme: nefrite interstiziale, sindrome nefritica e insufficienza renale. L'insufficienza renale da uso di ibuprofene è solitamente reversibile. Nei pazienti con compromissione renale, cardiaca o epatica, in quelli che assumono diuretici e ACE inibitori e negli anziani, è richiesta cautela poiché l'uso dei FANS può provocare un deterioramento della funzione renale. La dose deve essere mantenuta più bassa possibile e la funzione renale deve essere monitorata in questi pazienti. Il trattamento deve essere interrotto in quei pazienti che sviluppano una grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3).

Uso combinato di ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina, farmaci antinfiammatori e diuretici tiazidici

L'uso di un farmaco ACE-inibitore (ACE-inibitore o antagonista del recettore dell'angiotensina), un farmaco antinfiammatorio (FANS o inibitore COX-2) e diuretico tiazidico allo stesso tempo aumenta il rischio di insufficienza renale. Questo include l'uso in prodotti in combinazione fissa contenenti più di una classe di farmaci. L'uso combinato di questi farmaci deve essere accompagnato da un maggiore monitoraggio della creatinina sierica, in particolare all'istituzione della combinazione. La combinazione di farmaci di queste tre classi deve essere usata con cautela soprattutto nei pazienti anziani o con preesistente compromissione renale.

Anziani

Non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio raccomandato. Tuttavia, è necessario prestare attenzione all'uso dell'ibuprofene, in quanto non deve essere assunto da adulti di età superiore ai 65 anni senza considerare le co-morbidità e le co-mediazioni a causa di un aumento del rischio di effetti avversi, in particolare insufficienza cardiaca, ulcerazione gastrointestinale e compromissione renale.

Effetti ematologici

Raramente sono state riportate discrasie ematiche. I pazienti in terapia a lungo termine con ibuprofene devono avere un regolare monitoraggio ematologico.

Reazioni anafilattoidi

Come pratica standard durante l'infusione endovenosa, si raccomanda uno stretto monitoraggio del paziente, specialmente all'inizio dell'infusione per rilevare qualsiasi reazione anafilattica causata dal principio attivo o dagli eccipienti.

Gravi reazioni acute di ipersensibilità (ad es. shock anafilattico) sono osservate molto raramente. Ai primi segni di una reazione di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di Combogesic, la terapia deve essere interrotta e deve essere istituito un trattamento sintomatico. Le misure mediche necessarie, in linea con i sintomi, devono essere avviate da personale esperto.

Difetti di coagulazione

Come altri FANS, l'ibuprofene può inibire l'aggregazione piastrinica. È stato dimostrato che l'ibuprofene prolunga il tempo di sanguinamento (ma entro il range normale), in soggetti normali. Poiché questo effetto di sanguinamento prolungato può essere eccessivo in pazienti con difetti emostatici sottostanti, i prodotti contenenti ibuprofene devono essere usati con cautela nelle persone con difetti intrinseci di coagulazione e in quelle in terapia anti-coagulazione. I pazienti con disturbi della coagulazione o quelli sottoposti a interventi chirurgici devono essere monitorati. Una vigilanza medica speciale è richiesta per l'uso in pazienti immediatamente dopo aver subito un intervento chirurgico importante.

Eventi gastrointestinali

Emorragia gastrointestinale (GI), ulcerazione o perforazione, che possono essere fatali, sono stati riportati con tutti i FANS in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi di avvertimento o una storia precedente di gravi eventi GI.

Il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è maggiore con l'aumento delle dosi di FANS, nei pazienti con una storia di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la dose più bassa disponibile.

La terapia combinata con agenti protettivi (ad es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere presa in considerazione per questi pazienti, e anche per i pazienti che richiedono una dose concomitante di acido acetilsalicilico, o altri medicinali che possono aumentare il rischio gastrointestinale (vedere sotto e paragrafo 4.5). I pazienti con un'anamnesi di tossicità gastrointestinale, in particolare se anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale insolito (specialmente emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Si raccomanda cautela nei pazienti che ricevono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come il warfarin,

inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o agenti antiplastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

A causa della componente ibuprofene, Combogesic deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, malattia di Crohn) e nei pazienti con porfiria.

Gli anziani hanno una maggiore frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie gastrointestinali e perforazioni che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Questo medicinale deve essere interrotto se c'è qualsiasi evidenza di sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione.

Ipertensione

I FANS possono portare all'insorgenza di nuova ipertensione o al peggioramento dell'ipertensione preesistente e i pazienti che assumono farmaci antipertensivi con i FANS possono avere una risposta anti-ipertensiva compromessa. Si consiglia cautela nel prescrivere i FANS a pazienti con ipertensione. La pressione sanguigna deve essere monitorata attentamente durante l'inizio del trattamento con FANS e successivamente ad intervalli regolari.

Insufficienza cardiaca

Ritenzione di liquidi ed edema sono stati osservati in alcuni pazienti che assumono FANS, pertanto si consiglia cautela nei pazienti con ritenzione di liquidi o insufficienza cardiaca.

Reazioni cutanee gravi

I FANS possono molto raramente causare gravi eventi avversi cutanei come la dermatite esfoliativa, la necrolisi epidermica tossica (TEN) e la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), che possono essere fatali e verificarsi senza preavviso. La pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) è stata riportata in relazione a prodotti contenenti ibuprofene. I pazienti sembrano essere a più alto rischio per queste reazioni all'inizio della terapia, l'inizio della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento.

I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di gravi reazioni cutanee e di consultare il proprio medico alla prima comparsa di un'eruzione cutanea o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Eccezionalmente, la varicella può causare gravi complicazioni infettive cutanee e dei tessuti molli. Ad oggi, il ruolo dei FANS nel peggioramento di queste infezioni non può essere escluso. Pertanto, si consiglia di evitare l'uso di Combogesic in caso di varicella.

Asma preesistente

I prodotti contenenti ibuprofene non devono essere somministrati a pazienti con asma sensibile all'acido acetilsalicilico e devono essere usati con cautela in pazienti con asma preesistente.

Effetti oftalmologici

Effetti oftalmologici avversi sono stati osservati con i FANS; di conseguenza, i pazienti che sviluppano disturbi visivi durante il trattamento con prodotti contenenti ibuprofene devono sottoporsi a un esame oftalmologico.

Meningite asettica

Per i prodotti contenenti ibuprofene, meningite asettica è stata riportata solo raramente, di solito ma non sempre in pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) o altri disturbi del tessuto connettivo.

Potenziali interferenze dei test di laboratorio

Utilizzando gli attuali sistemi analitici, il paracetamolo non causa interferenze con i test di laboratorio. Tuttavia, ci sono alcuni metodi con i quali esiste la possibilità di interferenze di laboratorio, come descritto di seguito:

Test delle urine

Il paracetamolo a dosi terapeutiche può interferire con la determinazione dell'acido 5-idrossiindoleacetico (5HIAA), causando risultati di falsi positivi. Le false determinazioni possono essere eliminate evitando l'ingestione di paracetamolo diverse ore prima e durante la raccolta del campione di urina.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Combogesic può nascondere i sintomi dell'infezione, il che può portare a ritardare l'inizio del trattamento appropriato e quindi peggiorare l'esito dell'infezione. Questo è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicazioni batteriche della varicella. Quando Combogesic viene somministrato per alleviare la febbre o il dolore in relazione all'infezione, si consiglia il monitoraggio dell'infezione. In ambienti non ospedalieri, il paziente deve consultare un medico se i sintomi persistono o peggiorano.

Uso prolungato di analgesici

In caso di uso prolungato di analgesici, può verificarsi cefalea che non deve essere trattata aumentando la dose del medicinale.

Flucloxacillina

Si consiglia cautela se il paracetamolo viene somministrato in concomitanza con flucloxacillina a causa dell'aumentato rischio di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA), in particolare nei pazienti con grave compromissione renale, sepsi, malnutrizione e altre fonti di carenza di glutazione (ad es. alcolismo cronico), così come in quelli che utilizzano le dosi massime giornaliere di paracetamolo. Si raccomanda un attento monitoraggio, inclusa la misurazione della 5-oxoprolina urinaria.

Precauzioni speciali

C'è una certa evidenza che i farmaci che inibiscono la sintesi di ciclo-ossigenasi/prostaglandina possono causare una compromissione della fertilità femminile per un effetto sull'ovulazione. Questo è reversibile quando si interrompe il farmaco.

L'ibuprofene deve essere usato solo dopo una rigorosa valutazione del beneficio/rischio in pazienti con disordine congenito del metabolismo della porfirina (per esempio porfiria intermittente acuta).

Con il consumo concomitante di alcol, gli effetti indesiderati legati ai principi attivi, in particolare quelli che riguardano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale, possono essere aumentati con l'uso dei FANS.

Si richiede la massima cautela nei pazienti con certe condizioni, che possono essere peggiorate:

- In pazienti che sviluppano allergie ad altre sostanze, in quanto per loro c'è un rischio aumentato di reazioni di ipersensibilità con l'uso di questo medicinale.

- In pazienti che soffrono di febbre da fieno, polipi nasali o disturbi respiratori cronici ostruttivi, poiché per loro c'è un rischio aumentato di reazione allergica. Queste possono presentarsi come attacchi d'asma (la cosiddetta asma analgesica), edema di Quincke o orticaria.

Questo medicinale contiene 35,06 mg di sodio per 100 ml fiala, equivalente all'1,75% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Questo medicinale non deve essere assunto con altri medicinali contenenti paracetamolo, ibuprofene, acido acetilsalicilico, salicilati o con qualsiasi altro farmaco antinfiammatorio (FANS) se non sotto indicazione del medico.

Ibuprofene:

Come con altri prodotti contenenti ibuprofene, le seguenti combinazioni con Combogesic devono essere evitate:

- *Il gruppo dicumarolo:* i FANS possono aumentare l'effetto degli anticoagulanti come il warfarin. Studi sperimentali mostrano che l'ibuprofene rafforza gli effetti del warfarin sul tempo di sanguinamento. I FANS e il gruppo dicumarolo sono metabolizzati dallo stesso enzima, CYP2C9.
- *Agenti antiplastrinici:* i FANS non devono essere combinati con agenti antiplastrinici come la ticlopidina a causa dell'inibizione additiva della funzione piastrinica (vedi sotto).
- *Metotressato:* i FANS inibiscono la secrezione tubulare del metotressato e di conseguenza possono verificarsi anche alcune interazioni metaboliche con una ridotta clearance del metotressato. Il rischio di una potenziale interazione tra un FANS ed il metotressato deve essere preso in considerazione anche in relazione al trattamento a basse dosi con metotressato, specialmente nei pazienti con compromissione renale. Ogni volta che viene somministrato un trattamento combinato, la funzione renale deve essere monitorata. Si deve prestare cautela se vengono somministrati sia un FANS che il metotressato nelle 24 ore, poiché i livelli plasmatici del metotressato possono aumentare, con conseguente aumento della tossicità. Di conseguenza, nel trattamento ad alte dosi con metotressato si dovrebbe sempre evitare di prescrivere FANS.
- *Acido acetilsalicilico:* la somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento degli effetti avversi. Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando sono somministrati contemporaneamente. Sebbene ci siano incertezze riguardo all'extrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare e a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinicamente rilevante è considerato probabile per l'uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).
- *Litio:* l'ibuprofene riduce la clearance renale del litio, di conseguenza i livelli di litio nel siero possono aumentare. La combinazione deve essere evitata a meno che non si possano effettuare frequenti controlli del litio sierico ed una possibile riduzione della dose di litio.
- *Glicosidi cardiaci:* I FANS possono esacerbare l'insufficienza cardiaca, ridurre la filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici di glicosidi cardiaci (ad esempio la digossina).

- *Mifepristone*: una diminuzione dell'efficacia del medicinale può teoricamente verificarsi a causa delle proprietà antiprostaglandine dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) incluso l'acido acetilsalicilico. Evidenze limitate suggeriscono che la co-somministrazione di FANS il giorno della somministrazione della prostaglandina non influenza negativamente gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica della gravidanza
- *ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina-II*: c'è un aumento del rischio di insufficienza renale acuta, di solito reversibile, in pazienti con compromissione renale (ad esempio pazienti disidratati e/o anziani) quando il trattamento con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina-II viene somministrato contemporaneamente ai FANS, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2. La combinazione deve, quindi, essere somministrata con cautela ai pazienti con compromissione renale, specialmente ai pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e un controllo della funzionalità renale deve essere preso in considerazione dopo l'inizio del trattamento combinato e ad intervalli regolari durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).
- *Beta-bloccanti*: i FANS contrastano l'effetto antipertensivo dei farmaci che bloccano i beta-adrenocettori.
- *Sulfaniluree*: ci sono rare segnalazioni di ipoglicemia in pazienti che assumono farmaci sulfanilureici che ricevono ibuprofene.
- *Zidovudina*: c'è evidenza di un aumento del rischio di ematrosi ed ematoma negli emofiliaci HIV (+) che ricevono un trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene.
- *Antibiotici chinolonici*: i dati sugli animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.
- *Tiazidi, preparati correlati ai tiazidi e diuretici dell'ansa*: i FANS possono contrastare l'effetto diuretico della furosemide e della bumetanide, probabilmente attraverso l'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Possono anche contrastare l'effetto antipertensivo dei tiazidici.
- *Diuretici risparmiatori di potassio*: l'uso concomitante può portare a iperkaliemia.
- *Aminoglicosidi*: i FANS possono ridurre l'escrezione degli aminoglicosidi.
- *Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)*: gli SSRI e i FANS comportano ciascuno un aumento del rischio di sanguinamento, ad esempio dal tratto gastrointestinale. Questo rischio è aumentato dalla terapia combinata. Il meccanismo potrebbe essere legato ad un ridotto assorbimento della serotonina nelle piastrine (vedere paragrafo 4.4).
- *Ciclosporina*: La somministrazione concomitante di FANS e ciclosporina è ritenuta essere in grado di aumentare il rischio di nefrotossicità a causa della diminuzione della sintesi di prostaciclina nel rene. Di conseguenza, in caso di trattamento combinato, la funzione renale deve essere monitorata attentamente.
- *Captopril*: Studi sperimentali indicano che l'ibuprofene contrasta l'effetto del captopril sull'escrezione di sodio.
- *Tacrolimus*: Si pensa che la somministrazione concomitante di FANS e tacrolimus possa aumentare il rischio di nefrotossicità a causa della diminuzione della sintesi di prostaciclina nel rene. Di conseguenza, in caso di trattamento combinato, la funzione renale deve essere monitorata attentamente.
- *Corticosteroidi*: Il trattamento concomitante dà luogo ad un aumento del rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale.
- *Inibitori del CYP2C9*: La somministrazione concomitante di ibuprofene con inibitori del CYP2C9 può aumentare l'esposizione all'ibuprofene (substrato del CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9) è stato dimostrato un aumento

dell'esposizione a S (+)-ibuprofene di circa l'80-100%. La riduzione della dose di ibuprofene deve essere considerata quando potenti inibitori del CYP2C9 sono somministrati in concomitanza, in particolare quando ibuprofene ad alte dosi è somministrato con voriconazolo o fluconazolo.

- *Fenitoina*: I livelli plasmatici di fenitoina possono essere aumentati nel trattamento concomitante con ibuprofene e quindi il rischio di tossicità può aumentare.
- *Probenecid e sulfonpirazone*: I medicinali che contengono probenecid o sulfonpirazone possono ritardare l'escrezione di ibuprofene.
- *Estratti di erbe*: *Ginkgo biloba* può potenziare il rischio di sanguinamento con i FANS.

Paracetamolo:

- Il probenecid inibisce il legame del paracetamolo all'acido glucuronico, portando così ad una riduzione della clearance del paracetamolo di un fattore di circa 2. Nei pazienti che assumono contemporaneamente probenecid, la dose di paracetamolo deve essere ridotta.
- I farmaci induttori enzimatici come alcuni antiepilettici (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) hanno diminuito l'AUC plasmatica del paracetamolo a circa il 60% negli studi di farmacocinetica. Altre sostanze con proprietà induttrici di enzimi (per esempio rifampicina, iperico) possono anche provocare una diminuzione delle concentrazioni di paracetamolo. Inoltre, il rischio di danni al fegato durante il trattamento con la dose massima raccomandata di paracetamolo è probabilmente maggiore nei pazienti che ricevono farmaci induttori enzimatici.
- La zidovudina può influenzare il metabolismo del paracetamolo e viceversa, il che può aumentare la tossicità di entrambi.
- Farmaci anticoagulanti (warfarin) – il dosaggio può richiedere una riduzione se il paracetamolo e gli anticoagulanti sono presi per un periodo di tempo prolungato.
- Grave epatotossicità a dosi terapeutiche o overdosi moderate di paracetamolo sono state riportate in pazienti che ricevono isoniazide da solo o con altri farmaci per la tubercolosi.
- Il paracetamolo può influenzare la farmacocinetica del cloramfenicolo. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di cloramfenicolo se si combina il paracetamolo con il trattamento con cloramfenicolo per iniezione.
- L'alcol etilico potenzia la tossicità del paracetamolo, possibilmente inducendo la produzione epatica di prodotti epatotossici derivati dal paracetamolo.
- Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucoxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

Effetti sui test di laboratorio

L'assunzione di paracetamolo può influenzare i test dell'acido urico con l'acido fosfotungstico e i test della glicemia con la glucosio-ossidasi-perossidasi.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non c'è esperienza di uso di questo prodotto negli esseri umani durante la gravidanza. A causa del componente ibuprofene, Combogesic è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedi sotto).

Per ibuprofene

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionale/fetale. I dati di studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare è stato aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha dimostrato di provocare un aumento della perdita pre- e post-impianto e della letalità embrio-fetale. Inoltre, è stata riportata un'aumentata incidenza di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari, in animali cui è stato somministrato un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non deve essere somministrato a meno che non sia chiaramente necessario. Se l'ibuprofene viene usato da una donna che cerca di concepire, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta più bassa possibile e la durata del trattamento più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi della prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire fino all'insufficienza renale con oligo-idroamnios;

La madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, Combogesic è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Per paracetamolo

Una grande quantità di dati sulle donne incinte che usano il paracetamolo non indicano né tossicità malformativa, né feto/neonatale. Gli studi epidemiologici sul neurosviluppo nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati inconcludenti. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza, ma deve essere usato alla più bassa dose efficace per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile.

Allattamento

Il paracetamolo viene escreto nel latte materno ma non in quantità clinicamente significativa e i dati pubblicati disponibili non controindicano l'allattamento al seno, a condizione che non venga superato il dosaggio raccomandato.

L'ibuprofene e i suoi metaboliti possono passare in quantità molto piccole nel latte materno. Con dosi terapeutiche durante il trattamento a breve termine il rischio di influenza sul bambino sembra improbabile.

Alla luce delle evidenze di cui sopra non è necessario interrompere l'allattamento al seno per il trattamento a breve termine con la dose raccomandata di questo prodotto.

Fertilità

L'uso del prodotto può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che cercano di concepire. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono sottoposte a indagini sull'infertilità, deve essere presa in considerazione la sospensione del prodotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Effetti indesiderati come vertigini, sonnolenza, affaticamento e disturbi visivi sono possibili dopo l'assunzione di FANS. I pazienti che sviluppano questi effetti indesiderati non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli studi clinici con Combogesic e paracetamolo 500 mg/ibuprofene 150 mg in compresse rivestite con film non hanno indicato altri effetti indesiderati oltre a quelli del solo paracetamolo o del solo ibuprofene.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione MedDRA per classificazione per sistemi e organi e per frequenza assoluta:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infezioni e infestazioni	Molto raro: È stata descritta un'esacerbazione delle infiammazioni legate alle infezioni (per esempio lo sviluppo di fascite necrotizzante) in coincidenza con l'uso di FANS.
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune: Diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito. Sebbene una relazione causale non sia stata stabilita, episodi di sanguinamento (ad esempio epistassi, menorragia) sono stati riportati durante la terapia con il farmaco. Molto raro: Disturbi ematopoietici (agranulocitosi, anemia, anemia aplastica, anemia emolitica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia e trombocitopenia con o senza porpora) sono stati segnalati in seguito all'uso di ibuprofene, ma non erano necessariamente correlati causalmente al farmaco.
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro: Sono state riportate reazioni di ipersensibilità tra cui eruzione cutanea e sensibilità crociata con i simpaticomimetici. Non comune: Sono state riportate altre reazioni allergiche ma non è stata stabilita una relazione causale: Malattia del siero, sindrome da lupus eritematoso, vasculite di Henoch-Schönlein, angioedema.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro: In caso di acidosi metabolica, la causalità è incerta perché era stato ingerito più di un farmaco. Il caso di acidosi metabolica ha seguito l'ingestione di 75 grammi di paracetamolo, 1,95 grammi di acido acetilsalicilico e una piccola quantità di un detergente domestico liquido.

	Il paziente aveva anche una storia di convulsioni che, secondo gli autori, possono aver contribuito ad un aumento del livello di lattato indicativo di acidosi metabolica. Gli effetti indesiderati metabolici hanno incluso l'ipokaliemia. Sono stati riportati effetti indesiderati metabolici tra cui acidosi metabolica a seguito di una massiccia overdose da paracetamolo. Non comune: Ginecomastia, reazione ipoglicemica.
Patologie del sistema nervoso	Comune: Vertigini, cefalea, nervosismo. Non comune: Depressione, insonnia, confusione, labilità emotiva, sonnolenza, meningite asettica con febbre e coma. Raro: Parestesia, allucinazioni, anomalie del sonno. Molto raro: Stimolazione paradossale, neurite ottica, compromissione psicomotoria, effetti extrapiramidali, tremore e convulsioni.
Patologie dell'occhio	Non comune: Ambliopia (visione offuscata e/o diminuita, scotomata e/o cambiamenti nella visione dei colori) si sono verificati ma di solito sono reversibili dopo la cessazione della terapia. I pazienti con disturbi agli occhi devono essere sottoposti a un esame oftalmologico che includa i campi visivi centrali.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto comune: Vertigini. Comune: Tinnito (per i farmaci contenenti ibuprofene).
Patologie cardiache	Comune: Edema, ritenzione di liquidi; la ritenzione di liquidi generalmente risponde prontamente alla sospensione del farmaco. Molto raro: palpitazioni, tachicardia, aritmia e altre disritmie cardiache sono state riportate. L'ipertensione e l'insufficienza cardiaca sono stati riportati in associazione al trattamento con FANS.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune: Secrezioni del tratto respiratorio addensate. Nei bambini sottoposti a tonsillectomia è stato riportato stridore. È stata riportata ipossiemia. Molto raro: Reattività respiratoria tra cui: asma, esacerbazione dell'asma, broncospasmo e dispnea.
Patologie gastrointestinali	Comune: Dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea, fastidio allo stomaco e vomito, flatulenza, stipsi, lieve perdita di sangue gastrointestinale che può causare anemia in casi eccezionali. Non comune: Ulcera peptica/gastrointestinale, perforazione o emorragia gastrointestinale, con sintomi di melena, ematemesi a volte fatale, in particolare negli anziani. Stomatite ulcerosa ed esacerbazione di colite e morbo di Crohn sono stati riportati in seguito alla somministrazione. Meno frequentemente sono state osservate gastrite e pancreatite. È stata riportata una malattia acido-peptica. Molto raro: Esofagite, formazione di stenosi intestinali simili a diaframmi.
Patologie epatobiliari	Molto raro: Danno epatico, specialmente durante il trattamento a lungo termine, insufficienza epatica. Funzione epatica anormale, epatite e ittero. Nel sovradosaggio il paracetamolo può causare insufficienza epatica acuta, insufficienza epatica, necrosi epatica e lesioni epatiche.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: Eruzione cutanea (anche di tipo maculopapulare), prurito. Molto raro: Alopecia. Iperidrosi, porpora e fotosensibilità. Dermatosi esfoliative. Reazioni bollose tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica. Sono stati riportati casi molto rari di gravi reazioni cutanee. In casi eccezionali, gravi infezioni cutanee e complicazioni dei tessuti molli possono verificarsi durante l'infezione da varicella. Non noto: Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).
Patologie renali e urinarie	Non comune: Ritenzione urinaria. Raro: Danni al tessuto renale (necrosi papillare), in particolare nella terapia a lungo termine. Molto raro: Nefrotossicità in varie forme, tra cui nefrite interstiziale, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta e cronica. Gli effetti renali avversi sono più spesso osservati dopo un sovradosaggio, dopo un abuso cronico (spesso con più analgesici), o in associazione con l'epatotossicità legata al paracetamolo. La necrosi tubulare acuta di solito si verifica in concomitanza con l'insufficienza epatica, ma è stata osservata come reperto isolato in rari casi. Un possibile aumento del rischio di carcinoma delle cellule renali è stato associato anche all'uso cronico di paracetamolo. Uno studio caso-controllo su pazienti con malattia renale allo stadio terminale ha suggerito che il consumo a lungo termine di paracetamolo può aumentare significativamente il rischio di malattia renale allo stadio finale, in particolare nei pazienti che assumono più di 1000 mg al giorno.
Patologie generali e condizioni relative al sito di somministrazione	Non comune: Piressia Molto raro: Affaticamento e malessere.
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Non comune: È stata riportata un'emorragia post-operatoria in seguito a tonsillectomia.
Esami diagnostici	Comune: Alanina aminotransferasi aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata e test di funzionalità epatica anormale con paracetamolo. Creatinina nel sangue aumentata e urea nel sangue aumentata. Non comune: Aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, creatinfosfochinasi ematica aumentata, emoglobina diminuita e conta delle piastrine aumentata. Raro: elevate concentrazioni di acido urico nel sangue.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, in particolare ad una dose elevata (2400 mg/giorno) può essere associato ad un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto miocardico o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Paracetamolo

In seguito ad un'overdose di paracetamolo possono verificarsi danni al fegato e persino un'insufficienza. I sintomi dell'overdose di paracetamolo nelle prime 24 ore sono pallore, nausea, vomito, anoressia e dolore addominale. I danni al fegato possono diventare evidenti da 12 a 48 ore dopo l'ingestione. Possono verificarsi anomalie del metabolismo del glucosio e acidosi metabolica. In caso di avvelenamento grave, l'insufficienza epatica può procedere ad encefalopatia, coma e morte. L'insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta può svilupparsi in assenza di grave danno epatico. Sono state riportate aritmie cardiache. Danni al fegato sono possibili negli adulti che hanno assunto 10 g o più di paracetamolo, a causa di quantità eccessive di un metabolita tossico.

Ibuprofene

I sintomi includono nausea, dolore addominale e vomito, vertigini, convulsioni e raramente, perdita di coscienza. Le caratteristiche cliniche del sovradosaggio con ibuprofene che possono risultare sono la depressione del sistema nervoso centrale e del sistema respiratorio.

In caso di avvelenamento grave può verificarsi acidosi metabolica.

Trattamento

Paracetamolo

Il trattamento tempestivo è essenziale nella gestione dell'overdose di paracetamolo anche quando non ci sono sintomi evidenti, a causa dei rischi di lesioni epatiche, che si presentano dopo alcune ore o addirittura giorni di ritardo. Il trattamento medico è consigliato, senza indugio in qualsiasi paziente che abbia ingerito 7,5 g o più di paracetamolo nelle 4 ore precedenti. La lavanda gastrica deve essere considerata. Una terapia specifica per invertire il danno epatico con un antidoto come l'acetilcisteina (per via endovenosa) o la metionina (per via orale) deve essere istituita il prima possibile.

L'acetilcisteina è più efficace quando viene somministrata durante le prime 8 ore dopo l'ingestione dell'overdose e l'effetto diminuisce progressivamente tra le 8 e le 16 ore. Una volta si credeva che iniziare il trattamento più di 15 ore dopo l'overdose non fosse di alcun beneficio e che potesse aggravare il rischio di encefalopatia epatica. Tuttavia, la somministrazione tardiva ha ora dimostrato di essere sicura, e studi su pazienti trattati fino a 36 ore dopo l'ingestione suggeriscono che si possono ottenere risultati benefici oltre le 15 ore. Inoltre, la somministrazione di acetilcisteina per via endovenosa a pazienti che hanno già sviluppato un'insufficienza epatica fulminante ha dimostrato di ridurre la morbidità e la mortalità.

Una dose iniziale di 150 mg/kg di acetilcisteina in 200 mL di glucosio al 5% viene somministrata per via endovenosa in 15 minuti, seguita da un'infusione endovenosa di 50 mg/kg in 500 mL di glucosio al 5% in 4 ore e poi 100 mg/kg in 1 litro di glucosio al 5% in 16 ore. Il volume dei liquidi per via endovenosa deve essere modificato per i bambini.

La metionina viene somministrata per via orale sotto forma di 2,5 g ogni 4 ore fino a 10 g. Il trattamento con metionina deve essere iniziato entro 10 ore dall'ingestione di paracetamolo, altrimenti sarà inefficace e può aggravare il danno epatico.

L'evidenza di sintomi gravi può non manifestarsi fino a 4 o 5 giorni dopo il sovradosaggio e i pazienti devono essere attentamente osservati per un periodo prolungato.

Ibuprofene

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto e includere il mantenimento di una via aerea libera e il monitoraggio dei segni vitali e cardiaci fino alla stabilità. La lavanda gastrica è raccomandata solo entro 60 minuti dall'ingestione di una dose pericolosa per la vita. Poiché il farmaco è acido e viene escreto nelle urine, è teoricamente vantaggioso somministrare alcali e indurre la diuresi. Oltre alle misure di supporto, l'uso di carbone attivo orale può aiutare a ridurre l'assorbimento e il riassorbimento delle compresse di ibuprofene.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri analgesici e antipiretici, anilidi; codice ATC: N02BE51.

Meccanismo d'azione

Anche se il sito esatto e il meccanismo dell'azione analgesica del paracetamolo non sono chiaramente definiti, sembra che induca l'analgesia attraverso l'elevazione della soglia del dolore. Il meccanismo potenziale può coinvolgere l'inibizione della via dell'ossido nitrico mediata da una varietà di recettori neurotrasmettitori, tra cui N-metil-D-aspartato e sostanza P.

L'ibuprofene è un derivato dell'acido propionico con attività analgesica, antinfiammatoria e antipiretica. Gli effetti terapeutici del farmaco come FANS derivano dal suo effetto inibitorio sull'enzima ciclo-ossigenasi, che porta alla riduzione della sintesi delle prostaglandine.

I dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando sono somministrati contemporaneamente. Alcuni studi farmacodinamici mostrano che quando singole dosi di ibuprofene 400 mg sono state assunte entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificato un effetto ridotto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti o sull'aggregazione piastrinica. Anche se ci sono incertezze sull'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare e a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio. Nessun effetto clinicamente rilevante è considerato probabile per l'uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

Studi clinici

Gli studi clinici di Combogesic non hanno incluso soggetti di 65 anni e più per determinare se rispondono diversamente dai soggetti più giovani.

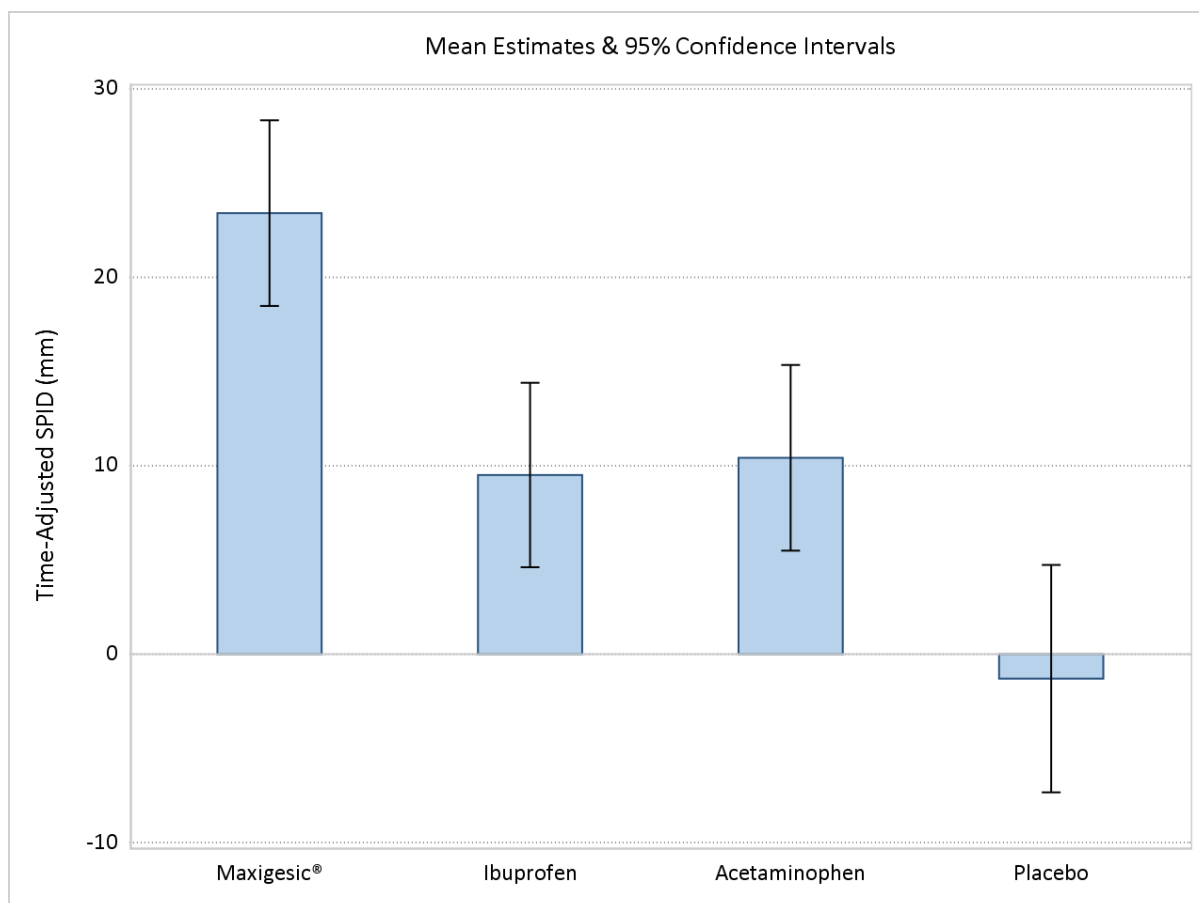
In uno studio di efficacia di fase III in 276 pazienti con dolore da lieve a moderato dopo un intervento di bunionectomia, Combogesic ha fornito un maggiore sollievo dal dolore rispetto al placebo o a dosi comparabili di paracetamolo o ibuprofene da soli.

L'analisi della differenza di intensità del dolore sommato aggiustata per il tempo (SPID) 0-48 ore ha dimostrato che Combogesic (media=23,41, SE=2,50) ha fornito un sollievo dal dolore più efficace rispetto al placebo (media= -1,30, SE=3,07), al paracetamolo (media=10,42, SE=2,50) o all'ibuprofene (media=9,51, SE=2,49), con un alto livello di significatività statistica ($p<0,001$).

Tabella: Riassunto della SPID aggiustata per il tempo (0-48 ore) per gruppo di trattamento.

	Combogesic	Ibuprofene	Paracetamolo	Placebo
	N=75	N=76	N=75	N=50
N	75	76	75	50
Media (SE)	23.41 (2.89)	9.51 (2.53)	10.42 (2.49)	-1.30 (2.08)
Mediana	23.10	5.40	3.45	-4.00
Min ; Max	-34.08 ; 74.17	-30.68 ; 79.98	-26.78 ; 65.43	-22.42 ; 47.50
Stima Media (SE)	23.41 (2.50)	9.51 (2.49)	10.42 (2.50)	-1.30 (3.07)
95% Confidence Interval	18.48 ; 28.34	4.61 ; 14.40	5.49 ; 15.35	-7.33 ; 4.74
Stima della Differenza (SE)	-	13.90 (3.53)	12.99 (3.54)	24.71 (3.96)
95% Confidence Interval	-	6.95 ; 20.85	6.02 ; 19.96	16.92 ; 32.50
p-value	-	<0.001	<0.001	<0.001

Figura 1: SPID48 aggiustato per il tempo fino alla prima dose di farmaco di soccorso.



Nota: Acetaminofene = paracetamolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Combogesic viene somministrato come infusione di 15 minuti e il picco di concentrazione plasmatica di ciascun farmaco viene raggiunto alla fine dell'infusione. I due farmaci attivi di Combogesic raggiungono il picco dei livelli plasmatici nello stesso arco di tempo e hanno emivite plasmatiche simili (paracetamolo $2,39 \pm 0,27$ ore, ibuprofene $1,88 \pm 0,28$ ore).

I parametri farmacocinetici di Combogesic, determinati da uno studio su 29 volontari sani, sono presentati nella tabella 2.

Tabella 2: Media (SD) dei parametri farmacocinetici di paracetamolo e ibuprofene in ogni gruppo di trattamento.

	Trattamento (Media $\pm$ SD)			
	Combogesic infusione EV, 15 min	Paracetamolo EV infusione EV, 15 min	Combogesic Mezza dose infusione EV, 15 min	Combogesic Compresse Compresa orale
<i>Paracetamolo</i>				
C_{max} (ng/mL)	26709.57 $\pm$ 5814.74	26236.06 $\pm$ 5430.52	12880.39 $\pm$ 2553.15	14907.16 $\pm$ 6255.10
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	37553.97 $\pm$ 9816.96	35846.20 $\pm$ 8734.15	18327.40 $\pm$ 4758.34	34980.80 $\pm$ 9430.21

AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	39419.95 ± 10630.63	37651.43 ± 9454.60	19337.01 ± 5146.46	37023.82 ± 10388.31
T _{max} (h)	0.25 (fine infusione)	0.25 (fine infusione)	0.25 (fine infusione)	0.73 ± 0.42
t _{1/2} (h)	2.39 ± 0.27	2.38 ± 0.25	2.44 ± 0.25	2.51 ± 0.33
<i>Ibuprofene</i>	Combogesic infusione EV, 15 min	Ibuprofene EV infusione EV, 15 min	Combogesic Mezza dose infusione EV, 15 min	Combogesic Compresse Compresa orale
C _{max} (ng/mL)	39506.69 ± 6874.06	40292.97 ± 7460.04	20352.05 ± 3090.87	19637.38 ± 5178.29
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	73492.69 ± 16509.61	72169.59 ± 15608.70	39642.48 ± 9679.16	70417.75 ± 16260.16
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	74743.31 ± 17388.69	73410.65 ± 16500.76	40333.88 ± 10240.30	72202.48 ± 17445.46
T _{max} (h)	0.25 (fine infusione)	0.25 (fine infusione)	0.25 (fine infusione)	1.49 ± 0.89
t _{1/2} (h)	1.88 ± 0.28	1.87 ± 0.27	1.88 ± 0.30	1.99 ± 0.36

Nota: Combogesic compresse = Combogesic paracetamolo 500 mg/ibuprofene 150 mg compresse rivestite con film.

I parametri farmacocinetici erano simili a seguito di una singola dose di Combogesic somministrata per via endovenosa o orale, tranne che la C_{max} della formulazione endovenosa era doppia rispetto a quella della formulazione orale e, come previsto, il T_{max} dopo la somministrazione endovenosa è stato raggiunto molto più velocemente (in 15 minuti) rispetto alla formulazione orale.

Distribuzione

Il paracetamolo si distribuisce nella maggior parte dei tessuti del corpo. L'ibuprofene è altamente legato (90-99%) alle proteine plasmatiche.

Metabolismo

Il paracetamolo è ampiamente metabolizzato nel fegato ed escreto nelle urine, principalmente come glucuronide inattivo e coniugati solfato. Meno del 5% viene escreto invariato. I metaboliti del paracetamolo includono un intermedio minore idrossilato che ha attività epatotossica. Questo intermedio attivo è disintossicato dalla coniugazione con il glutathione, tuttavia, può accumularsi in seguito al sovradosaggio di paracetamolo e, se non trattato, ha il potenziale di causare danni epatici gravi e persino irreversibili.

L'ibuprofene è ampiamente metabolizzato a composti inattivi nel fegato, principalmente per glucuronizzazione.

In uno studio clinico a dose singola, l'effetto dell'ibuprofene sul metabolismo ossidativo del paracetamolo è stato valutato in volontari sani in condizioni di digiuno. I risultati dello studio hanno indicato che l'ibuprofene non ha alterato la quantità di paracetamolo sottoposto a metabolismo ossidativo, poiché la quantità di paracetamolo e dei suoi metaboliti (mercapturato, cisteina, glucuronide e solfato di paracetamolo) erano simili quando somministrato da solo, come paracetamolo, o con la somministrazione concomitante di ibuprofene (come combinazione fissa).

Eliminazione

L'emivita di eliminazione del paracetamolo varia da circa 1 a 3 ore.

Sia i metaboliti inattivi che una piccola quantità di ibuprofene invariato vengono escreti rapidamente e completamente dai reni, con il 95% della dose somministrata eliminata nelle urine entro quattro ore dall'ingestione. L'emivita di eliminazione dell'ibuprofene è compresa tra 1,9 e 2,2 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dose singola e ripetuta condotti sui ratti, la co-somministrazione di paracetamolo e ibuprofene in un rapporto corrispondente a quello di Combogesic (cioè, con un rapporto paracetamolo-ibuprofene di 3,3 a 1) e a livelli di dose approssimativamente uguali a quelli che i pazienti riceverebbero quando usano Combogesic alla dose massima raccomandata non ha aumentato il rischio di tossicità GI o renale.

L'effetto di singole dosi endovenose o perivenose di Combogesic in uno studio di irritazione locale acuta in conigli maschi ha mostrato che Combogesic ha scarso potenziale di produrre irritazione locale quando somministrato per via endovenosa al livello di dose raccomandato. Inoltre, conducendo una valutazione della compatibilità ematica in vitro, non è stata osservata alcuna emolisi aggiuntiva, flocculazione/precipitazione delle proteine plasmatiche o aggregazione piastrinica con Combogesic rispetto al solo paracetamolo EV o ibuprofene EV.

Ibuprofene

La tossicità subcronica e cronica dell'ibuprofene negli esperimenti sugli animali è stata osservata principalmente con lesioni e ulcerazioni nel tratto gastro-intestinale. Gli studi in vitro e in vivo non hanno dato prove clinicamente rilevanti di un potenziale mutageno dell'ibuprofene. In studi su ratti e topi non sono state trovate prove di effetti cancerogeni dell'ibuprofene. L'ibuprofene ha portato all'inibizione dell'ovulazione nei conigli e al disturbo dell'impianto in varie specie animali (coniglio, ratto, topo). Studi sperimentali hanno dimostrato che l'ibuprofene attraversa la placenta. Per dosi tossiche a livello materno, è stata osservata un'aumentata incidenza di malformazioni (difetti del setto ventricolare).

Paracetamolo

Il paracetamolo in dosi epatotossiche ha presentato potenziale genotossico e cancerogeno (tumori del fegato e della vescica), nei topi e nei ratti. Tuttavia, si ritiene che questa attività genotossica e cancerogena sia legata a cambiamenti nel metabolismo del paracetamolo quando si trova in alte dosi/concentrazioni e non rappresenta un rischio per l'uso clinico.

Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzano gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cisteina cloridrato monoidrato
Fosfato disodico diidrato
Mannitolo

Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Combogesic è fornito in fiale di vetro trasparente di tipo II da 100 mL, chiuse con un tappo di gomma bromobutilica grigia e un cappuccio flip-off in alluminio, in una confezione da 10 fiale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ispezionare visivamente Combogesic per il particolato e lo scolorimento prima della somministrazione, quando la soluzione e il contenitore lo permettono. Se si osservano particelle visibilmente opache, scolorimento o altre particelle estranee, la soluzione non deve essere usata.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con diluenti. Se per una singola dose è necessaria meno di una fiala intera, deve essere infusa la quantità corretta e la soluzione rimanente deve essere scartata (vedere anche paragrafo 4.2).

Combogesic deve essere usato in un solo paziente in una sola occasione. Non contiene conservanti antimicrobici. La soluzione non utilizzata deve essere smaltita.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 049758016 - "10 mg/ml + 3 mg/ml soluzione per infusione" 10 flaconcini in vetro da 100 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2022

Classificazione ai fini della rimborsabilità:

Confezione: «10 mg/ml + 3 mg/ml soluzione per infusione» 10 flaconcini in vetro da 100 ml
A.I.C. n. 049758016 (in base 10) 1HGHU0 (in base 32)

Classificazione ai fini della rimborsabilità:

Apposita sezione della classe di cui all'art. 8, comma 10, lettera c) della legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, denominata Classe C (nn).

Classificazione ai fini della fornitura:

Confezione: «10 mg/ml + 3 mg/ml soluzione per infusione» 10 flaconcini in vetro da 100 ml
A.I.C. n. 049758016 (in base 10) 1HGHU0 (in base 32)

Classificazione ai fini della fornitura:

OSP - Medicinale utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile.